

С. А. МИРЗОЯН, Э. Е. МХЕЯН, Э. С. СЕКОЯН

ГЛИКОЛИПИДЫ КАК ОДИН ИЗ ФАКТОРОВ, УЧАСТВУЮЩИХ
В МЕХАНИЗМАХ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО
КРОВООБРАЩЕНИЯ

Впервые установлена способность ганглиозидов и цереброзидов обуславливать в эксперименте возникновение расстройств церебральной гемодинамики в виде развития относительной недостаточности мозгового кровообращения, циркуляторной гипоксии мозга, что нашло свое подтверждение в исследованиях по изучению влияния указанных гликолипидов на кровоснабжение головного мозга и некоторые биохимические показатели мозговой ткани. Выявлено высокое содержание ганглиозидов и цереброзидов в крови больных с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения головного мозга и особенно острыми нарушениями мозгового кровообращения, что в совокупности с экспериментальными данными позволило выдвинуть представление о роли гликолипидов в механизмах расстройств церебральной гемодинамики.

Интенсивная разработка вопросов, касающихся исследования ключевых систем, лимитирующих уровень кровоснабжения мозга, позволила установить, что одним из ведущих факторов регуляции тканевого кровотока как на уровне целого мозга, так и его различных циркуляторных зон являются эндогенные низкомолекулярные вещества мозгового происхождения, изменения в уровне которых определяются сложной динамикой нейрометаболической активности структурных элементов мозговой ткани [3, 12, 14, 16].

Метаболическая концепция, предусматривающая тесную корреляционную взаимосвязь кровоснабжения мозга с его обменом и функцией, в совокупности с представлениями о роли внутрисосудистого давления в обеспечении ауторегуляции мозгового кровотока [9] и широко дискутируемым вопросом о наличии нервного контроля [11, 13] с очевидностью свидетельствует о том, что система обеспечения гомеостаза адекватного церебрального кровотока на различных уровнях интеграции мозга характеризуется сложностью и многоступенчатостью.

Одновременно достижения функциональной биохимии в плане нейрохимической характеристики основных нервных процессов, топохимии, превращений медиаторов, нейрогормонов и других нейроактивных компонентов мозга создали предпосылки для выдвижения С. А. Мирзояном [3] представления о неразрывном единстве механизмов структурно-функционального обеспечения оптимальных параметров церебрального кровотока с уникальными особенностями нейрохимической организации самого мозга.

Исключительная приуроченность гликолипидов и прежде всего ганглиозидов к мембранным структурам нейрональных и глиальных элементов, наличие их высокого содержания и уникальность структуры в головном мозгу млекопитающих, наряду с гетерополярной природой ганглиозидов, являющейся основой многообразия проявлений их биологической активности, определили основную цель исследования — раскрытие характерных особенностей и механизмов действия гликолипидов на мозговое кровообращение с одновременным изучением их участия в расстройствах церебральной гемодинамики в эксперименте и клинике.

Методика исследования

Использованный комплекс методов экспериментального анализа влияния гликолипидов на кровоснабжение головного мозга кошек включил в себя следующие методы определения функциональных показателей, качественно и количественно характеризующих основные параметры церебральной гемодинамики: термистографическое определение локального мозгового кровотока [7] путем введения микротермистров в различные области коры больших полушарий; измерение объемной скорости кровотока в корковых структурах и пияльных сосудах с помощью термопарного метода [2]; количественное определение локального мозгового кровотока в сенсомоторной зоне коры методом водородного клиренса [5]; количественное изучение регионарного мозгового кровотока в корковых структурах радиоизотопным методом [15] с помощью интракаротидного введения Xe^{133} ; резистографическое измерение сопротивления церебральных сосудов [4]. В качестве материала для препаративного выделения ганглиозидов использовали серое вещество людей, погибших от несчастных случаев, через 6—12 часов после наступления смерти. Суммарную фракцию ганглиозидов выделяли по методу Богача [6]. Гликолипиды экстрагировали из плазмы и форменных элементов крови методом Фолча [10]. Количество нейраминовой кислоты определяли тиобарбитуровым методом [18], содержание галактозы в ганглиозидах и цереброзидах — антроновым методом [8].

Результаты и обсуждение

В опытах со стабилизированной аутоперфузией головного мозга кошки через внутренние челюстные артерии установлено, что интракаротидное введение ганглиозидов в дозе 100 мкг/кг сопровождается увеличением сопротивления церебральных сосудов каротидного бассейна на $23,6 \pm 1,2\%$. При инфузии ганглиозидов в дозе 50 мкг/кг в 50—60% случаев вазомоторный эффект последних имеет двухкомпонентную структуру с появлением фазы дилатации. В остальных опытах, а также при введении меньших количеств препарата (10—30 мкг/кг) выявляется монофазная реакция — небольшое расслабление стенок сосудов мозга. По мере увеличения количества ганглиозидов зависимость доза—эффект

начинает приобретать линейный характер в виде нарастающей констрикции мозговых сосудов. Так, при интракаротидном введении 300 мкг/кг ганглиозидов повышение цереброваскулярной резистентности составляет $33,9 \pm 1,9\%$, а 500 мкг/кг — $43,9 \pm 2,2\%$.

Проведенный экспериментальный анализ показал, что выявленные сдвиги реализуются не за счет ауторегуляторных изменений системного артериального давления, поскольку при введении относительно высоких доз ганглиозидов обнаруживается снижение артериального давления, расщепление эффектов ганглиозидов на органную и системную гемодинамику.

В опытах с измерением мозгового кровотока с помощью микротермистров установлено, что внутривенное введение ганглиозидов в дозе 1—3 мкг/кг и выше сопровождается значительным уменьшением скорости локального мозгового кровотока в лобной, теменной и затылочной областях коры, при этом снижение скорости кровотока в сером веществе отмечается отчетливее, чем в белом. Эти данные получили свое подтверждение в экспериментах с термоэлектрическим измерением объемной скорости кровотока в мягкой мозговой оболочке головного мозга кошек и кроликов, а также в опытах с использованием количественных методов измерения локального и регионарного мозгового кровотока.

Результаты исследований, проведенных с помощью метода водородного клиренса, свидетельствуют, что интракаротидная инфузия ганглиозидов в дозе 500 мкг/кг сопровождается отчетливым уменьшением кровоснабжения мозга, при этом локальный кровоток в сером веществе коры, составляя в контроле $34,5 \pm 1,85$ мл/мин/100 г ткани, после инъекции ганглиозидов снижается до $18,5 \pm 1,23$ мл/мин/100 г ткани ($P < 0,05$). Обращает на себя внимание то обстоятельство, что уменьшение локального мозгового кровотока при введении ганглиозидов обнаруживается на фоне повышения тонуса церебральных сосудов. Расчеты показали, что цереброваскулярная резистентность, составляя в контроле $3,9 \pm 0,34$ мм рт. ст./мл/мин/100 г мозговой ткани, после интракаротидного введения ганглиозидов в дозе 500 мкг/кг достигает $6,5 \pm 0,32$ мм рт. ст./мл/мин/100 г ($P < 0,05$), что подтверждает данные, полученные методом резистографии.

Изучение влияния ганглиозидов на регионарный мозговой кровоток с помощью интракаротидного введения Xe^{133} показало, что у анестезированных кошек кровотоки в корковых структурах (в контроле) составляет $47,3 \pm 2,8$ мл/мин/100 г мозговой ткани, а после интракаротидного введения ганглиозидов в дозе 500 мкг/кг он уменьшается до $27,6 \pm 1,45$ мл/мин/100 г ткани ($P < 0,05$). Одновременно отмечается увеличение сопротивления мозговых сосудов с $2,57 \pm 0,16$ до $3,49 \pm 0,24$ мм рт. ст./мл/мин/100 г мозговой ткани ($P < 0,05$).

На основании полученных данных можно считать, что влияние ганглиозидов на кровоснабжение головного мозга является результатом двух разнонаправленных сдвигов — повышения сопротивления мозговых сосудов и «дополнительного» уменьшения притока крови к мозгу за

счет снижения системного артериального давления. Второй фактор приобретает большую значимость при введении относительно высоких доз ганглиозидов, что сопровождается глубоким падением артериального давления (60 мм рт. ст. и ниже), срывом ауторегуляции, возникновением пассивной зависимости артериальное давление — мозговой кровотока.

Таким образом, использование комплекса методических подходов позволило установить, что ганглиозиды обнаруживают способность повышать цереброваскулярную резистентность и уменьшать мозговой кровоток. Возникающее при этом состояние может быть охарактеризовано как относительная недостаточность мозгового кровообращения, что подтверждается данными полярографического изучения в мозговой ткани pO_2 и электроэнцефалографическими исследованиями, указывающими на развитие циркуляторной гипоксии мозга.

Для выдвижения представления о возможном участии гликолипидов в расстройствах церебральной гемодинамики, наряду с экспериментальной разработкой указанного вопроса, считали целесообразным количественное определение содержания ганглиозидов и цереброзидов в крови больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга.

Обследовано 84 больных с расстройствами мозгового кровообращения. Среди них больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) — 70, остальные с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения головного мозга. Наиболее часто мозговые дисгемии развивались на почве атеросклероза, гипертонической болезни и при сочетании этих заболеваний. Больные с ОНМК были распределены по следующим группам: преходящие нарушения мозгового кровообращения (ПНМК) — 6 случаев; мозговой инфаркт — 41; кровоизлияние в мозг — 17; субарахноидальное кровоизлияние — 6 случаев. Летальный исход наблюдался в 15 случаях; клинический диагноз в 13 случаях был верифицирован на секции. Исследование содержания гликолипидов в венозной крови у больных с ОНМК проводилось в острейшем (в первые часы после поступления больного) либо в остром (в течение первых суток) периоде. В качестве контрольной группы обследовано 35 практически здоровых лиц.

Выявлено, что у больных с ОНМК в крови обнаруживается высокое содержание ганглиозидов, причем как при ишемических, так и при геморрагических инсультах в плазме и форменных элементах крови содержание галактозы, входящей в состав ганглиозидов, растет в несравнимо большей степени, чем нейраминовой кислоты, что может быть объяснимо изменением фракционного состава ганглиозидов, в частности увеличением содержания ганглиозидов с малым количеством сиаловых кислот. Обращает на себя внимание, что наряду с ганглиозидами в плазме и форменных элементах указанных больных обнаруживается увеличение количества цереброзидов (таблица).

Высокое содержание гликолипидов по сравнению с практически здоровыми лицами выявлено также в плазме и форменных элементах

Таблица

Содержание гликолипидов в крови у больных с сосудистой патологией головного мозга (в мкМ/г сухого веса)

Показатель Исследуемая группа	Г а н г л и о з и д ы				Ц е р е б р о з и д ы	
	форменные элементы		плазма		форменные элементы	плазма
	галактоза мкМ/г	нейраминная кислота мкМ/г	галактоза мкМ/г	нейраминная кислота мкМ/г	галактоза мкМ/г	галактоза мкМ/г
Практически здоровые лица	$3,6 \pm 0,12$ (35)	$0,389 \pm 0,025$ (34)	$4,0 \pm 0,14$ (30)	$0,404 \pm 0,025$ (34)	$9,9 \pm 0,51$ (35)	$9,3 \pm 0,42$ (35)
Начальные проявления недостаточности мозгового кровообращения	$9,8 \pm 1,38^*$ (13)	$0,66 \pm 0,056^*$ (10)	$13,1 \pm 1,25^*$ (13)	$0,69 \pm 0,07^*$ (8)	$14,1 \pm 2,26^*$ (14)	$12,9 \pm 1,54^*$ (14)
Преходящие нарушения мозгового кровообращения	$10,8 \pm 3,16^*$ (6)	$0,209 \pm 0,05$ (5)	$16,4 \pm 8,5^*$ (5)	$0,47 \pm 0,05$ (5)	$11,4 \pm 1,84^*$ (6)	$16,4 \pm 2,32^*$ (6)
Мозговой инфаркт	$27,6 \pm 3,54^*$ (35)	$0,432 \pm 0,055$ (17)	$32,6 \pm 3,86^*$ (33)	$0,567 \pm 0,061^*$ (17)	$21,3 \pm 1,88^*$ (41)	$19,0 \pm 1,46^*$ (39)
Кровоизлияние	$26,7 \pm 7,5^*$ (19)	$0,439 \pm 0,034^*$ (15)	$25,5 \pm 5,31^*$ (20)	$0,535 \pm 0,046^*$ (17)	$21,1 \pm 1,76^*$ (22)	$30,8 \pm 4,35^*$ (23)

* Статистически значимое изменение ($P < 0,05$). В скобках указано число случаев.

больных с ПНМК. Существенно, что при этом рост последних обеспечивается увеличением галактозы, между тем как количество нейраминовой кислоты в плазме почти не изменяется, а в форменных элементах даже снижается. Вновь выявлено значительное увеличение количества цереброзидов в крови.

У больных с начальными проявлениями недостаточности мозгового кровообращения, возникшими на почве атеросклероза и гипертонической болезни, выявлено увеличение (хотя и в меньшей степени, чем при ОНМК) содержания ганглиозидов как по галактозе, так и по нейраминовой кислоте, при этом диспропорция в росте уровня последних проявляется в меньшей степени, чем при ОНМК. Увеличение уровня гликолипидов в плазме и форменных элементах крови указанных больных обеспечивается также повышением концентрации цереброзидов.

Установление одного лишь факта увеличения содержания гликолипидов в крови у больных с нарушениями мозгового кровообращения еще крайне недостаточно для ответа на вопрос о том, является ли увеличение количества гликолипидов в крови одним из факторов, участвующих в возникновении нарушений церебральной гемодинамики, или увеличение их содержания следует расценивать как следствие указанных расстройств. Одновременно важным является выявление природы (источников) увеличения в крови уровня ганглиозидов и цереброзидов. Нам кажется, что в данном случае правильнее говорить о разветвляющейся во времени динамике причинно-следственных отношений. Имеются основания считать, что у больных с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения головного мозга накапливающиеся в крови гликолипиды имеют преимущественно экстранейрональное происхождение и представлены в основном моно-, асиалоганглиозидами и цереброзидами. В свете существующих представлений можно полагать, что увеличение олигосахаридцерамидов при исследуемых состояниях является следствием усиления синтеза или замедления распада последних в висцеральных органах (главным образом в печени и селезенке) за счет угнетения активности ферментов, участвующих в деградации гликолипидов (β -галактозидаза, β -N-ацетилгексозаминидаза, β -глюкозидаза). Не исключается также, что рост уровня церамидсодержащих соединений связан с высвобождением последних из форменных элементов крови (особенно стромы эритроцитов, содержащей гематозиды и глобозиды) при усилении их разрушения.

Рассматривая полученные данные в совокупности с результатами наших экспериментальных исследований, можно полагать, что значительное увеличение в плазме крови церамидсодержащих соединений может явиться одним из факторов, участвующих в механизмах нарушений мозгового кровообращения, особенно в условиях неустойчивой мозговой гемодинамики на фоне гипертонической болезни и атеросклероза.

При ОНМК по типу ишемического и геморрагического инсультов увеличение количества гликолипидов в крови больных обеспечивается, по всей видимости, как экстранейрональными гликолипидами, так и

ганглиозидами и цереброзидами, имеющими мозговое происхождение. Можно полагать, что при мозговых инсультах вследствие деструкции и дезорганизации мозговой ткани и повреждения ГЭБ из нервной ткани происходит усиленное высвобождение гликолипидов, которые могут проникать в кровь. При массивных субарахноидальных и паренхиматозно-субарахноидальных кровоизлияниях источником накопления гликолипидов в крови могут являться распадающиеся форменные элементы излившейся крови.

Оценивая возможные последствия выхода керамидсодержащих соединений из мозговой ткани в плазму крови, наряду с акцентированием большого значения проявлений их церебральных вазомоторных свойств, следует указать, что практически все гликолипиды, начиная с простейшего галактозилцерамида до самых сложных—ганглиозидов, проявляют антигенные свойства [17]. Между тем, накапливается все больше фактов, свидетельствующих о том, что при сосудистой патологии мозга в организме появляются противомозговые аутоантитела [1].

Таким образом, полученные данные позволяют выдвинуть представление о роли гликолипидов как одного из факторов, участвующих в механизмах расстройств церебральной гемодинамики, что, в свою очередь, открывает принципиально новое направление для разработки проблем, связанных с изучением патогенеза нарушений мозгового кровообращения.

Кафедра фармакологии Ереванского
медицинского института

Поступила 16/IX 1977 г.

Ս. Հ. ՄԻՐՋՈՅԱՆ, Է. Ն. ՄԽԵՅԱՆ, Է. Ս. ՍԵՎՈՅԱՆ

ԳԼԻԿՈԼԻՊԻԴՆԵՐԸ ՈՐՊԵՍ ՈՒՂԵՂԻ ԱՐՅԱՆ: ՇՐՋԱՆԱՌՈՒԹՅԱՆ
ԽԱՆԳԱՐՈՒՄՆԵՐԻ ՄԵԽԱՆԻԶՄՆԵՐՈՒՄ ՄԱՍԵԱԿՑՈՂ ԱԶԴԱԿ.

Ա. Մ. Գ. Ն. Ս. Մ.

Առաջին անգամ հաստատված է, որ գանգլիոզիդները և ցերեբրոզիդները էքսպոնիրմենտալ պայմաններում առաջացնում են ուղեղի արյան շրջանառության խանգարում:

Վերջինս հաստատված է գլիկոլիպիդների ցերեբրոլիզոլիզար էֆեկտների և ուղեղային հյուսվածքի որոշ բիոքիմիական ցուցանիշների ուսումնասիրությամբ:

Բացահայտված է, որ ուղեղի արյան շրջանառության սուր խանգարումներով տառապող հիվանդների արյան պլազմայում գանգլիոզիդների և ցերեբրոզիդների քանակը բարձր է քան առողջ մարդկանց մոտ:

Քննարկվում է գլիկոլիպիդների մասնակցությունը ուղեղի արյան շրջանառության խտրահարումների մեխանիզմներում:

ЛИТЕРАТУРА

1. Ганнушкина И. В. Иммунологические аспекты травмы и сосудистых поражений головного мозга. М., 1974.
2. Маршак М. Е. Современные методы исследований сердечно-сосудистой системы. М., 1963, стр. 13.
3. Мирзоян С. А. Актовая речь. Ереван, 1974.
4. Хаятин В. М. Физиол. журн. СССР, 1958, 44, 7, стр. 645.
5. Aukland K. Circul. Research., 1964, 14, 164.
6. Bogoch S. Nature, 1961, 190, 4771, 152.
7. Cooper R. Med. Electron. Biol. Engng., 1963, 1, 3, 529.
8. Evers U. et al. Z. Med. Labortechnik, 1974, 15, 202.
9. Folkow B. Acta Physiol. Scand., 1952, 27, 99.
10. Folch L. J. Biol. Chem., 1957, 226, 497.
11. Harper A. et al. Arch. Neurol., 1972, 27, 1.
12. Ingvar D. et al. Experimental brain res., 1967, 3, 195.
13. Lassen N. Scand. J. Lab. a. Clin. Invest., 1968, 102.
14. Lassen N. Physiol. Rev., 1959, 39, 2, 183.
15. Lassen N., Ingvar D. Experientia, 1961, 17, 42.
16. Meyer J. et al. Neurology, 1961, 11, 4, 2, 46.
17. Rapport M. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1969, 159, 446.
18. Warren L. J. Biol. Chem., 1959, 234, 8, 1971.